

Translation  
09/890636

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED  
NOV 09 2001  
TECH CENTER  
3600/2900

Applicant's or agent's file reference DPH 033-PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB00/00133	International filing date (day/month/year) 07 February 2000 (07.02.00)	Priority date (day/month/year) 05 February 1999 (05.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 7/64,		
Applicant DEBIOPHARM S.A.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 September 2000 (05.09.00)	Date of completion of this report 11 May 2001 (11.05.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/IB00/00133

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-9,11-13, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages 10, filed with the letter of 20 March 2001 (20.03.2001),  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1-5, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/3 - 3/3, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

immunosuppressive and anti-inflammatory agent.

D4: A method for preparing cyclosporin/CsA

D5: This document describes the type of modification used to suppress the anti-immunosuppressive activity of CsA and has an improved activity profile which offers the advantage of providing a much better stability during metabolism. D5 does not describe a CsA that contains prolines or proline derivatives.

3. With regard to the cited prior art (D1-D4) the claimed cyclosporins which are modified using proline derivatives (ring substituted by O,S), are considered to be novel.
4. A person skilled in the art seeking to solve the problem of trying to obtain cyclosporin derivatives that display an improved pharmacological specificity, preferably for the inhibition and activation of CD4 cells in order to stop the replication of the HIV virus, could, in principle, have derived from the cyclosporins/CsA described in D1 to D4 in an obvious manner, that substitution using proline could, in principle, also be modified at the proline ring. However, since at the same time a physical modification has also been obtained that improves bioavailability, and therefore confers a hydrophilic property in order to increase solubilization in the physiological medium (see in particular example V), it appears that, with regard to the closest prior art in its entirety (D1 to D4), this combination of modifications cannot be arrived at in an obvious manner. Therefore, an inventive step appears to be involved.

**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

5. Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not indicate any prior art, including the relevant prior art disclosed in documents D1 to D4, nor does it cite these documents.

## PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>DPH 033-PCT</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/IB 00/ 00133</b>	Date du dépôt international(jour/mois/année) <b>07/02/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>05/02/1999</b>
Déposant  <b>DEBIOPHARM S.A. et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

## 1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégi**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégi est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☒ Aucune des figures n'est à publier.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07K7/64 A61K38/13

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	GB 2 205 317 A (MERCK & CO INC) 7 décembre 1988 (1988-12-07) compound 15 on pages 15/53, claim 5 on page 48, line 28	1-5
Y	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 127, no. 95603, 5 janvier 1998 (1998-01-05) Columbus, Ohio, US; abstract no. 366197, KO SOO Y. AND WENGER ROLAND M.: "solide phase total synthesis of cyclosporin analogues" XP002133829 abrégé	1-5
Y	& HELV.CHEM.ACTA, vol. 80, no. 3, 1997, pages 695-705, --- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non  
considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international  
ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de  
priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une  
autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à  
une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais  
postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la  
date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la  
technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe  
ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut  
être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité  
inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée  
ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive  
lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres  
documents de même nature, cette combinaison étant évidente  
pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 mars 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/04/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kronester-Frei, A

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 300 785 A (NAT RES DEV) 25 janvier 1989 (1989-01-25) claims 3 and 8, examples 22, 23, 28, 29, 39, 40, 43, 52 ----	1-5
A	EP 0 034 567 A (SANDOZ AG) 26 août 1981 (1981-08-26) example 7, claims ----	1-5
P,Y	WO 00 01715 A (DEBIOPHARM SA ; RUCKLE THOMAS (CH); MUTTER MANFRED (CH); WENGER ROL) 13 janvier 2000 (2000-01-13) claims -----	1-5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 00/00133

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2205317	A	07-12-1988	US 4798823 A	17-01-1989
			US 4885276 A	05-12-1989
EP 0300785	A	25-01-1989	AT 97916 T	15-12-1993
			DE 3885959 D	13-01-1994
			DE 3885959 T	24-03-1994
			GB 2208294 A,B	22-03-1989
			JP 1151600 A	14-06-1989
			US 5079341 A	07-01-1992
EP 0034567	A	26-08-1981	AT 10188 T	15-11-1984
			AT 43335 T	15-06-1989
			AT 28744 T	15-08-1987
			AU 591455 B	07-12-1989
			AU 4361085 A	14-11-1985
			AU 6729181 A	20-08-1981
			AU 548156 B	28-11-1985
			EP 0098456 A	18-01-1984
			EP 0098457 A	18-01-1984
			IE 54936 B	28-03-1990
			JP 1667321 C	29-05-1992
			JP 3023560 B	29-03-1991
			JP 56128725 A	08-10-1981
			JP 1794247 C	14-10-1993
			JP 2000137 A	05-01-1990
			JP 4078629 B	11-12-1992
			US 4396542 A	02-08-1983
			US 4554351 A	19-11-1985
WO 0001715	A	13-01-2000	NONE	



## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 19 octobre 2000 (19.10.00)	
Demande internationale no PCT/IB00/00133	Référence du dossier du déposant ou du mandataire DPH 033-PCT
Date du dépôt international (jour/mois/année) 07 février 2000 (07.02.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 05 février 1999 (05.02.99)
Déposant MUTTER, Manfred etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

05 septembre 2000 (05.09.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

S. Mafla

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

PCT

REC'D 15 MAY 2001

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL


(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire DPH 033-PCT	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/IB00/00133	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07/02/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 05/02/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07K7/64		
Déposant DEBIOPHARM S.A. et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 1 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
  - I ☒ Base du rapport
  - II ☐ Priorité
  - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
  - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
  - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
  - VI ☐ Certains documents cités
  - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
  - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 05/09/2000	Date d'achèvement du présent rapport 11.05.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Kronester-Frei, A N° de téléphone +49 89 2399 8555 

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/IB00/00133

**I. Base du rapport**

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

**Description, pages:**

1-9,11-13	version initiale			
10	reçue(s) le	20/03/2001	avec la lettre du	20/03/2001

**Revendications, N°:**

1-5	version initiale
-----	------------------

**Dessins, feuilles:**

1/3-3/3	version initiale
---------	------------------

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/IB00/00133

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n<sup>os</sup> :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-5
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-5
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-5
	Non : Revendications

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

1. La présente notification fait mention des documents suivants cités dans le rapport de recherche. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après suivent l'ordre d'apparition dans le Rapport de Recherche, ils seront utilisés dans toute la suite de la procédure:

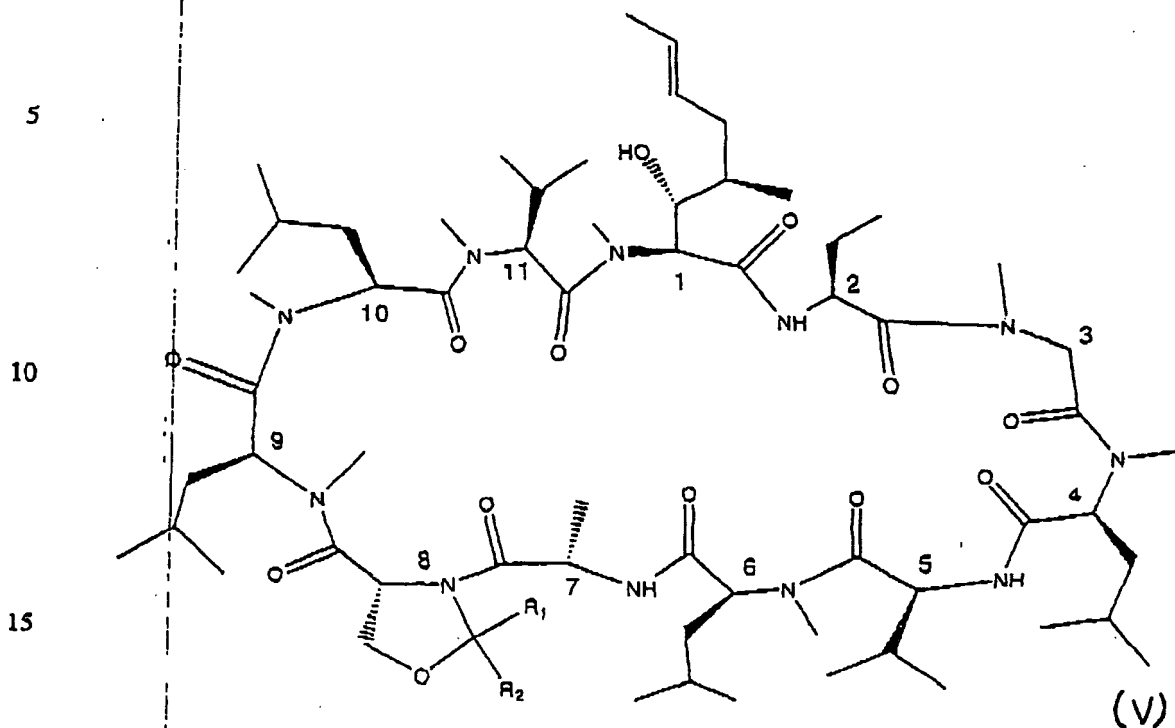
D1 à D5

2. Comme les documents de priorité ne sont pas disponibles au moment de la rédaction de ce rapport préliminaire, on suppose que toutes les revendications bénéficient de la date de dépôt du document prioritaire. Dans le cas où cette hypothèse se manifesterait incorrecte, le document D5 cité dans le Rapport de Recherche International va être relevant pour établir que les revendications 1-5 étant conformes aux critères définis par l'Article 33(1) PCT.  
  
D1 Remplacement de 3-Sarcosine par D-Pro de la cyclosporine/CsA, qui en plus contient des acides aminés modifiés en position C9, activité immunosuppresseur.  
D2 Remplacement de 3-Sarcosine par D-Pro de la cyclosporine/CsA, activité immunosuppresseur, analyse de structure en relation avec l'activité.  
D3 Remplacement de la position 1 (Me-But) de la cyclosporine/CsA par 4-OH-Pro ou 3-OH-Pro, agent immunosuppresseur et anti-inflammatoire.  
D4 Méthode de préparation de la cyclosporine/CsA  
D5 Ce document montre le type de modification utilisé pour supprimer l'activité anti-immunosuppresseur de la CsA et possédant un profil d'activité amélioré qui offre l'avantage de présenter une bien meilleure stabilité à la métabolisation. D5 ne décrit pas de CsA contenant des prolines ou de dérivés de prolines.
3. Vis-à-vis art antérieur cité (D1-D4) les cyclosporins revendiqués et modifiés avec des dérivés de proline (noyau substitué par O,S) sont considérés comme nouveaux.
4. Une personne du métier essayant de résoudre le problème de chercher des dérivés de la cyclosporine qui montrent une spécificité pharmacologique améliorée, de préférence en faveur de l'inhibition de l'activation des cellules CD4 afin d'arrêter la réplication du virus VIH-, en principe aurait pu déduire d'une façon évidente des cyclosporines/CsA décrits dans D1 à D4, que la substitution par la proline pouvait en principe être modifiée aussi au noyau de la proline. Cependant,

comme en même temps une modification physique a été obtenu en plus, qui améliore la biodisponibilité, une modification donc qui confère à un caractère hydrophile afin d'accroître leur solubilisation dans le milieu physiologique (voir exemples en particulier exemple V), il semble que, vis-à-vis l'ensemble de l'art antérieur le plus proche (représenté par D1 à D4), cette combinaison de modifications ne s'est pas laissée déduire d'une façon évidente. Donc l'activité inventive nécessaire semble être présente.

5. Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique aucun état de la technique et n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D1 à D4 et ne cite pas ces documents.

3. Préparation des dérivés D-Ser<sup>8</sup>( $\Psi^{R_1, R_2}$ pro)]CsA de la  
D-Ser<sup>8</sup>-cyclosporine A de formule générale V suivante:



Les dérivés Va à Ve ont été préparés selon la procédure générale suivante.

- 20 Un mélange contenant de la cyclosporine D-Ser<sup>8</sup>-CsA (séchée) (1 éq.), du diméthylacétal  $R_1R_2C(OCH_3)_2$  (10 éq.), du PPTS (pyridinium de l'acide para-toluène sulfonique) (0,4 éq.) et du DMSO anhydre (0,016 M) est chauffé à 100°. Le milieu réactionnel est versé dans 150 ml de AcOEt. La phase organique est lavée successivement avec une solution de  $NaHCO_3$
- 25 saturée (3 fois) et une solution de NaCl saturée (1 fois), puis séchée sur  $Na_2SO_4$  et concentrée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Acétone/Hexane 4/6), pour donner une poudre blanche.



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :</b> <b>C07K 7/64, A61K 38/13</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 00/46239</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 10 août 2000 (10.08.00)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/IB00/00133 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 7 février 2000 (07.02.00) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 220/99 5 février 1999 (05.02.99) CH <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> DEBIO-PHARM S.A. [CH/CH]; 17, rue des Terreaux, CH-1000 Lausanne 9 (CH). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> MUTTER, Manfred [DE/CH]; Chemin de la Venoge 9, CH-1028 Préverenges (CH). WENGER, Roland, M. [CH/CH]; Grenzacherweg 45, CH-4125 Riehen (CH). GUICHOU, Jean-François [FR/CH]; Université de Lausanne, Institut de Chimie Organique, Bâtiment de Chimie, CH-1015 Lausanne (CH). KELLER, Michael [CH/GB]; c/o A. Miller, Imperial College, Technology and Medicine, Dept. of Chemistry, London SW9 21Y (GB). RUCKLE, Thomas [DE/CH]; Université de Lausanne, Institut de Chimie Organique BCH, CH-1015 Lausanne (CH). WOEHR, Torsten [DE/CH]; Roeschibachstrasse 70, CH-8037 Zürich (CH).		<b>(74) Représentant commun:</b> DEBIOPHARM S.A.; Currat Vanessa, 17, rue des Terreaux, CH-1000 Lausanne 9 (CH). <b>(81) Etats désignés:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

**(54) Title:** CYCLOSPORIN DERIVATIVES AND METHOD FOR THE PRODUCTION OF SAID DERIVATIVES**(54) Titre:** DERIVES DE CYCLOSPORINE ET PROCEDE DE PREPARATION DESDITS DERIVES**(57) Abstract**

The invention relates to cyclosporin derivatives, whereby the peptide chain thereof comprises at least one pseudo-proline type non-natural amino acid radical. The invention also relates to a method for the production of said derivatives.

**(57) Abrégé**

La présente invention concerne des dérivés de cyclosporine dont l'enchaînement peptidique comprend au moins un résidu d'acide aminé non naturel de type pseudo-proline ainsi qu'un procédé de préparation desdits dérivés.